

## Teil B.

## VIII. Kapitel.

Antibiotische Eigenschaften und Wirkungsweise  
der Salicylsäure.1. Die „antiseptische“ Wirkung der Salicylsäure bzw.  
der Salicylate.

Im Gefolge der *Kolbe-Lautemannschen*<sup>199</sup> bedeutsamen Salicylsäuresynthese konnte dieser interessante und wichtige Stoff der Wissenschaft und der Industrie ohne Einschränkung zur Verfügung gestellt werden. Seine antiseptische Wirkung wurde zuerst von *Kolbe*<sup>198</sup> beschrieben, der seine gärungs- und fäulniswidrige Wirksamkeit beobachtet hatte. Nach *Kolbe* sei diese Eigenschaft nur der freien Säure eigen, die Salicylate seien wirkungslos. Wegen ihrer geringen Giftigkeit wurde ihr besonders in der Lebensmittelkonservierung eine praktische Wichtigkeit zugeschrieben. Wahrscheinlich gab diese Tatsache zu den zahlreichen Versuchen Anlass, die sich in den 80-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts mit der antiseptischen Wirkung der Salicylate befassten. Wir wollen auf diese Arbeiten und Ergebnisse nicht eingehen. Die betreffenden Daten sind bei *Ellinger*,<sup>87</sup> *Schlenk*,<sup>322</sup> ferner im *Beilsteins* Handbuch der Organischen Chemie Bd. X. S. 56 zu finden.

Es gibt erheblich wirksamere, zugleich aber auch viel giftigere Antiseptica als die Salicylsäure. Die Wirkung der freien Säure und ihrer Salze auf die Bakterien ist nämlich ziemlich schwach. Folgende Angaben beziehen sich auf die Wirksamkeit. Nach *Hatzfeld*<sup>143</sup> werden die Choleravibrionen und Typhusbazillen in der 2‰-igen Salicylsäure in 10—24 Stunden getötet; das salicylsaure Natrium ist selbst in einer 5‰-igen Lösung unwirksam. *Campanini*<sup>47</sup> konnte die Entwicklung der Schimmelpilzkultur mit einer 0,5%-igen Salicylsäurelösung nicht verhindern. Die konservierende Wirkung der Salicylsäure und der Salicylate hängt nicht nur von der Art des zu konservierenden Stoffes ab, sondern auch von dem Ausmass seiner Verunreinigung mit Bakterien (*Heide* und *Jakob*<sup>145</sup>). Nach *Christian*<sup>55</sup> soll man mindestens 1% Salicylsäure dem gemahlenen Fleisch hinzugeben, um die Fäulnis verhüten zu können. *Eisenberg*<sup>84</sup> fand, dass das Natriumsalicylat im Agarnährboden vermischt etwas stärker entwicklungshemmend wirke. Das Wachstum von 12 verschiedenen Bakteriumarten wurde von dem Salicylat in der Konzentration von 0,0023—0,189 mol (0,04—3,2%) — entsprechend der individuellen Empfindlichkeit der Bakterien — gehemmt. Der Umstand, dass das Wachstum der Bakterien von dem Salicylat gehindert wird, bedeute nach *Dellennay*<sup>70</sup> noch bei weitem nicht, dass sie getötet werden. Dagegen vertreten *Garoffeau* und *Joan*<sup>120</sup> die Ansicht, dass das Salicylat durch Tötung der Bakterien konserviere.

Der ausführlichen Besprechung der Salicylsäurewirkung soll ein Problem von allgemeiner Bedeutung vorausgeschickt werden, das die Art der antibiotischen Wirkung und ihre Nomenklatur betrifft. Für einzelne Mittel ist die Entwicklungshemmung, d. i. die Bakteriostase kennzeichnend. Wie gezeigt, ist diese Wirkung typisch für die Sulfanilamide. Andere Stoffe — z. B. das Phenol — vernichten die Mikroben durch Schädigung des Plasmas. Versetzt man z. B. eine Fleischbrühe mit cca mol/80 Phenol und beimpft diesen Nährboden mit einigen Tausend Bakterien, so nimmt die Zahl der lebenden Bakterien in der Kultur schnell ab und der Nährboden wird bald steril. In einer etwas niedrigeren Konzentration, z. B. bei mol/250, ist die Entwicklung der abgeimpften Bakterien schon sehr wenig gestört. Die Verbindung hat demnach nur eine bakterizide Wirkung.

In Zusammenhang mit den antibiotischen Eigenschaften liest man in den Lehrbüchern nur von der antiseptischen und Desinfizienzwirkung. Nach R. Koch bedeute die Desinfektion die Unschädlichmachung der Krankheitserreger; obson dieser Begriff mit der Sterilisierung nicht ganz identisch ist (s. Reichel<sup>109</sup>), werden ihre Unterschiede in der Praxis vernachlässigt. Im allgemeinen versteht man unter Antisepsis einen milderen Vorgang, in dessen Verlauf die Keime nicht getötet, sondern nur in ihrer Entwicklung gehindert werden. R. Koch nannte ursprünglich die Störung der Bakteriumvermehrung Entwicklungsbehinderung, dieser Begriff wird aber oft selbst in dem wissenschaftlichen Schrifttum mit der Antisepsis identifiziert. Heute scheint es zweckmässiger, besonders bei der Besprechung experimenteller Fragen, anstelle der erwähnten Begriffe von Bakterizidie und Bakteriostase zu sprechen. Durch Erforschung des Wirkungsmechanismus der Sulfanilamide ist die Bakteriostase heute schon zu einem genau definierten Begriff geworden. Man weiss, dass bei der typischen Bakteriostase die Keime nicht sofort vernichtet sondern nur in reversibler Weise geschädigt werden und ihr Tod nur durch den Stillstand der Vermehrung bedingt ist.

Im meinen früheren Arbeiten wurde die antibiotische Eigenschaft des Salicylats auch von mir mit dem Wort antiseptisch belegt. Dieser Bezeichnung lag die Unkenntnis des Wirkungsmechanismus zugrunde. In der vorliegenden Arbeit — obwohl gewisse Einzelheiten des Wirkungsmechanismus noch immer nicht geklärt sind — wird dieses Wort soweit wie möglich vermieden, um evtl. Missverständnissen vorzubeugen. Einzelne Verfasser, besonders englische, fassen die antiseptische Wirkung ganz ausdrücklich nicht als Bakteriostase sondern als Bakterizidie auf. *Wenn im folgenden von bakteriostatischer Wirkung gesprochen wird, soll dies nicht in dem Sinne aufgefasst werden, dass die beobachtete Wirkung mit der bakteriostatischen wirklich identisch sei; denn bei der Bezeichnung war nicht die Art der Wirkung massgebend sondern die Methode, die bei der Untersuchung der antibiotischen Eigenschaften herangezogen wurde.*

Auf Grund der angeführten Literaturangaben ist die antibiotische Eigenschaft der Salicylsäure und besonders des Salicylats nicht bedeutend. Die Methoden der Verfasser waren aber nicht einheitlich. Aus diesem Grund erachtete ich für die Revision der Frage die Schaffung einer standarden Methodik für wesentlich. Diese hier zusammengefassten Studien, die seit 1940 ausgeführt und in mehreren Publikationen<sup>100, 101, 102, 103</sup> mitgeteilt wurden, hatten vor allem den Zweck, die Intensität der Salicylatwirkung in dem Fall zu ermitteln, wenn die antibiotische Wirkung ausschliesslich vom Gesichtspunkte der Wachstumshemmung aus geprüft wird. Als besonders interessant erschien mir die Erforschung der qualitativen und quantitativen Verhältnisse dieser Eigenschaft, ferner ihre Vergleichung mit ähnlichen Eigenschaften anderer Verbindungen, insbesondere der Sulfanilamide.

Bei den Versuchen wurden dieselben Grundsätze befolgt, die auch bei der Messung der direkten Sulfanilamidwirkung massgebend waren. Auf den Nährboden, die Zahl der abgeimpften Keime usw. wurde Rücksicht genommen. Der Nährboden wurde in Reagenzröhrchen mit verschiedenen Mengen einer genauen neutralen Lösung von salicylsaurem Natrium versetzt, der Röhrcheninhalt auf das

gleiche Volumen ergänzt und mit einem relativ kleinen Inoculum beimpft. Das Inoculum stammte aus einer Bouillon- oder Agarkultur und enthielt — auf 5—10 ccm Gesamtvolumen — einige Tausend Keime. Auf diese Weise wurde die grösste Verdünnung des Salicylats bzw. der anderen geprüften Verbindung festgestellt, die nach 24 oder 48 Stunden das mit freiem Auge merkbare Wachstum verhinderte.

Die verwendeten Nährböden waren den Ansprüchen der Bakterien und dem verfolgten Zweck angemessen. In dieser Arbeit wird oft der Caseinnährboden erwähnt. *Wenn im weiteren der Nährboden nicht genannt wird, so ist darunter immer ein aus Caseinhydrolysat hergestellter Nikotinsäure und Aneurin enthaltender Nährboden zu verstehen, der auf S. 56 beschrieben wurde.*

Die bakteriostatische Wirkung des Salicylats und der Sulfanilamide — und auch anderer Verbindungen — im Caseinnährboden gegenüber Staphylokokken wurden in Tab. 15 bereits verglichen. In diesen Versuchen war die bakteriostatische Wirkung des Salicylats erheblich geringer als die des Sulfanilamid, hingegen beträchtlich grösser als die des Phenols. In Fleischbrühe sind diese Versuche ganz anders ausgefallen. Die Sulfanilamidwirkung war kaum ein siebentel der vorigen, das Phenol war genau in derselben Konzentration wirksam wie in dem Caseinnährboden, das Salicylat konnte aber in diesem Fall das Kokkenwachstum selbst in einer Konzentration von mol/100 nicht verhindern. In der Fleischbrühe konnte mol/100 (0,16%) Salicylat auch die Entwicklung anderer Bakterien (Pneumococcus, Streptococcus, Ruhr, Coli, Typhus) nicht verhindern. Dieser Versuch bestätigt also die alten Erfahrungen, nach denen die antiseptische Wirkung des Salicylats unerheblich ist. Die Versuche der betreffenden Forscher wurden in Fleischbrühe oder einem anderen komplexen Nährboden ausgeführt.

Die bakteriostatische Wirkung des Salicylats war selbst im Caseinnährboden nicht gegenüber allen Erregern nachzuweisen. So zeigten die Colibazillen bei einer Salicylatkonzentration mol/100 noch ein merkbares Wachstum. Auffallend dagegen war, dass derselbe Stamm in einem einfacheren Milieu als der Caseinnährboden und zwar in der Glucose-Ammoniumsulfat-Nährlösung, wo die Glucose die einzige Kohlenstoff- und das Ammoniumion die einzige Stickstoffquelle darstellt, selbst bei grösster Salicylatverdünnung nicht gedeihen konnte. Zur Wachstumsbehinderung genügte hier eine Salicylatkonzentration mol/25.000—mol/50.000.

Aus diesen Beobachtungen folgt, dass *die bakteriostatische Wirkung des Salicylats vor allem von der Zusammensetzung des verwendeten Nährbodens abhängt*. Mit Rücksicht darauf war die Frage zu prüfen, in welcher Weise die in einem gewissen Nährboden beobachtete bakteriostatische Wirkung von den verschiedenen dem Nährboden zugesetzten Stoffen beeinflusst wird. Zu diesen Versuchen wurde der Caseinnährboden in der Konzentration von mol/200 mit Salicylat versetzt, mit einigen Tausend Keimen des entsprechenden Staphylococcusstammes beimpft und mit der sterilen Lösung des zu untersuchenden Stoffes vermengt. Die bakteriostatische Wirkung des Salicylats wurde von kleinen Mengen der Leber-, Fleisch- und Hefeauszüge, von einigen mg Pepton oder 0,2—0,3 ccm Urin aufgehoben. Diese Erscheinung hat mit der Sulfanilamidinterferenz gemeinsame Züge. Es scheint, dass diese Stoffzusätze etwas enthal-

ten, was sich gegenüber der bakteriostatischen Salicylatwirkung antagonistisch verhält. Die Frage war nun zu prüfen, ob die antagonistische Wirkung der verschiedenen Zusätze auf denselben Stoff zurückzuführen sei — ob es sich um eine spezifische Wirkung handle — oder es nur darauf ankomme, dass sich in dem nährstoffreichen Medium die Salicylatwirkung nicht geltend machen könne. Einer der Versuche brachte die Antwort auf diese Frage. Bei diesem Versuch war die Salicylatwirkung in einem Nährboden, in dem früher Colibazillen gezüchtet und durch Filtrierung entfernt wurden, schwächer als in dem Originalnährboden, obwohl der gebräuchte Nährboden an Nährstoffen — bzw. Energiespendern — sicher ärmer war. *Dieser Versuch liess darauf schliessen, dass die Bakterien im Lauf ihrer Vermehrung einen Stoff erzeugen, der sich dem Salicylat gegenüber antagonistisch verhält.*

Im weiteren wollten wir feststellen, ob dieser angenommene wasserlösliche Stoff mit einem der bisher bekannten biologisch wirksamen Stoffe identisch ist. Von diesem Stoff konnten wir feststellen, dass er in dem wässrigen Auszug der nach dem Tod des Tieres frisch verarbeiteten Leber nicht enthalten war, seine Menge aber im Laufe der Autolyse rasch zunahm und in dem schon stark autolysierten Lebergewebe in grossen Mengen gefunden werden konnte. Der salicylwidrige Stoff verträgt das Kochen in einem schwach-saurem-neutralen Medium ziemlich gut; seine Erhitzung in einem alkalischen Milieu — besonders im Autoklav — hat eine wesentliche Abnahme der Wirkung zur Folge. Es konnte festgestellt werden, dass der Stoff mit keinem der nachstehenden identisch ist: Aneurin, Adermin, Nikotinsäure und -amid, Cozymase, p-Aminobenzoesäure, Lactoflavin, Adenylsäure. Entgegen diesen Stoffen *wird die bakteriostatische Wirkung des Salicylats von der Pantothenensäure ausserordentlich stark behindert.* Cca 0,5—1,0  $\gamma$  reichen aus, die bakteriostatische Wirkung des Salicylats in 5 ccm Nährboden aufzuheben. Dies geht aus dem in Tabelle 29. aufgestellten Versuch hervor.

Tabelle 29.

*Prüfung des zwischen Natriumsalicylat und Pantothenensäure bestehenden Antagonismus in Gegenwart von Staphylococcus aureus (Stamm „B“).*

Salicylatkonzentration	Pantothenatkonzentration	Wachstum
O (Kontrolle) . . . . .	0	+++
mol/750 . . . . .	0	—
mol/900 . . . . .	0	—
mol/1.500 . . . . .	0	—
mol/1.870 . . . . .	0	+++
mol/100 . . . . .	0	—
mol/100 . . . . .	mol/1,000.000	+++
mol/100 . . . . .	mol/1,700.000	+++
mol/100 . . . . .	mol/5,000.000	—

Aus dieser Beobachtung folgt, dass die bakteriostatische Wirkung des salicylsauren Natriums bei Vorhandensein von Pantothen-säure nicht zur Geltung kommen kann, da die Wirkung durch kleinste Mengen dieses Stoffes aufgehoben wird.

## 2. Nähere Verhältnisse der Pantothensäureinterferenz.

Obige Beobachtung liefert die Erklärung dafür, warum die bakteriostatische Wirkung des Salicylats im Pepton-Fleischextrakt-Nährböden nicht beobachtet werden kann. Die Pantothensäure ist — wie ihr Name zeigt — ein in der Natur sehr verbreitetes Vitamin, das in pflanzlichen und tierischen Organen gleichweise enthalten ist. Aus diesem Grunde sind die aus natürlichen Stoffen hergestellten Nährböden zum Nachweis der spezifischen Salicylatwirkung nicht geeignet. Zur Veranschaulichung dieser spezifischen Wirkung ist der aus Caseinhydrolysat hergestellte Nährboden scheinbar in gewissen Fällen geeignet, obwohl das Casein mit den Spuren dieses Vitamins verunreinigt ist! Es hat nun den Anschein, als ob die Geringfügigkeit der Verunreinigung und der Umstand, dass die Pantothensäure im Laufe der Säurehydrolyse in ihre Bausteine — Dioxysocaprönsäure und  $\beta$ -Alanin — aufgespalten wird, die Salicylatwirkung, nicht beeinträchtigen. Die idealsten Umstände können im Falle der wenig anspruchsvollen Krankheitserreger — Coli, Proteus, usw. — geschaffen werden, da sich diese Bakterien schon in den einfachsten Nährlösungen entwickeln. Aber die meisten pathogenen Mikroorganismen erfordern für ihre Entwicklung erheblich mehr. Unter Beachtung dieser Umstände habe ich das Verhalten der in der Humanpathologie wichtigen Bakterien gegenüber dem Salicylat systematisch studiert. Die Ergebnisse lassen sich im folgenden zusammenfassen.

*Staphylococcus aureus*: Im Caseinhydrolysatnährboden wird das Wachstum der verschiedenen Stämme vom Natriumsalicylat ungefähr bis zur Verdünnung mol/200—mol/500 gehemmt. Im Falle eines Stammes war sogar die Verdünnung m/1.000 wirksam. Die bakteriostatische Wirkung wird durch minimale Pantothensäuremengen aufgehoben. In einem Versuch vernichtete 1 Molekül dieses Vitamins

in der Konzentration von mol/62	Salicylat die Wirkung von 20.100 mol,
" " " " mol/125	" " " " 26.400 "
" " " " mol/250	" " " " 33.400 "
" " " " mol/500	" " " " 40.000 "

Salicylat. Somit ist die Wirkung der Pantothensäure hochgradig spezifisch.

Anders verhält es sich bei der Anwendung höherer Salicylatkonzentrationen. Bei einer Konzentration von mol/10—mol/20 wird die Salicylatwirkung durch die Pantothensäure nicht mehr aufgehoben. Diese Salicylatkonzentration konnte das Kokkenwachstum selbst in der gewöhnlichen Fleischbrühe verhindern.

*Typhus-, Paratyphusbazillen*: Die typische Salicylatwirkung konnte auch gegen diese Erreger nachgewiesen werden. Die Empfindlichkeit dieser Stämme ist im Caseinnährboden sehr verschieden. Die Versuche mit einigen Stämmen sind aus Tabelle 30. ersichtlich.

Tabelle 30.

*Der Salicylat-Pantothensäure-Antagonismus bei verschiedenen Typhus-Paratyphus-Stämmen.*

Bakterienstamm	Salicylat-empfindlichkeit*	Salicylatkonzentration	Pantothensäurekonzentration	Wachstum
Typhus . . . . .	mol/160	mol/50	mol. $1,6 \cdot 10^{-4}$	++
Paratyphus A . . .	mol/1.000	mol/50	mol. $5 \cdot 10^{-6}$	+++
Paratyphus-Schottmüller . . .	mol/500	mol/50	mol. $5 \cdot 10^{-6}$	+++
Paratyphus-Breslau . . . . .	mol/500	mol/50	mol. $5 \cdot 10^{-6}$	+++

\* Die grösste Verdünnung, welche das Wachstum des Stammes vollkommen hemmt.

Bei Vorhandensein starker Pantothensäureverdünnungen vermehrten sich die Stämme auch dann, wenn wo das Mehrfache der hemmenden Salicylatkonzentration verwendet wurde. Dagegen war die Pantothensäure-Interferenz bei Vorhandensein höherer Salicylatkonzentrationen (cca mol/20) nicht mehr nachzuweisen.

**Ruhrbacillus:** Bei den untersuchten Stämmen kam die bakterio-statische Wirkung des Salicylats — einige Stämme ausgenommen — zur Geltung. Insgesamt 26 Flexner, Shiga, Sonne und Schmitz-Stämme wurden untersucht. Der Nährboden war das Caseinhydrolysat. Das Wachstum der Stämme wurde — mit Ausnahme von je 1 Sonne- und Flexner-Stamm — bis zur Salicylatkonzentration mol/100—mol/300 gehemmt. Die Pantothensäure-Interferenz wurde bei allen Stämmen beobachtet. In mehreren Fällen wiesen aber die Stämme bei mol/100 Salicylatkonzentration selbst bei Vorhandensein von Pantothensäure nur eine schwache Entwicklung auf. Die durch mol/50 oder höhere Konzentrationen ausgeübte Entwicklungshemmung wurde von der Pantothensäure nicht mehr behoben.

**Bac. proteus vulgaris:** Die mit einigen Proteusstämmen ausgeführten Untersuchungen (Ivánovics und Sonkoly<sup>171</sup>) können im folgenden zusammengefasst werden. Als Nährboden wurde die Laktat-Ammoniumsazlölösung von Fildes (s. S. 92) verwendet. Die Wirkung des Salicylats gegen den Proteusstamm No. 11. erhellt aus Tabelle 31.

Der Gesamtinhalt der Röhrchen war 10 ccm. In der einen Serie enthielten die Röhrchen nur Salicylat, in den zwei anderen auch Pantothensäure. Es ist deutlich zu sehen, dass das Salicylat bei Vorhandensein von Pantothensäure erheblich schwächer bakterio-statisch wirkt.

Ähnliche Versuche mit anderen Stämmen sind in Tabelle 32. aufgestellt.

Die typische Salicylwirkung konnte bei einer Salicylatkonzentration von mol/100 oder mehr gegenüber allen 4 Proteusstämmen festgestellt werden. Wurden die Röhrchen mit mol/50 Salicylat versetzt, so unterblieb das Wachstum selbst bei Vorhandensein einer grösseren Pantothensäuremenge. Auffallenderweise war im Casein-

Tabelle 31.

*Wachstum des Proteus vulgaris-Stammes Nr. 11 in den verschiedene Mengen von Salicylat und Pantothenat enthaltenden Nährböden.*

Konz. des Salicylats	Die Menge der Pantothensäure pro 10 ccm Nährboden					
	0		1 γ		10 γ	
	24 St.	48 St.	24 St.	48 St.	24 St.	48 St.
mol/100	—	—	—	—	—	—
mol/120	—	—	—	+	—	+
mol/200	—	—	+	+	+	+
mol/330	—	—	+	+	+	+
mol/500	—	—	+	+	+	+
mol/1.000	—	+	+	+	+	+
mol/1.200	—	+	+	+	+	+
mol/3.300	—	+	+	+	+	+
mol/5.000	+	+	+	+	+	+

Bemerkung: + = nach 24 bzw. 48 Stunden war der Nährboden trübe, — = kein mit freiem Auge merkbares Wachstum

Tabelle 32.

*Wachstum von 4 verschiedenen Proteus vulgaris-Stämmen in verschiedene Salicylat- und Pantothenatmengen enthaltenden Fildesschen Nährböden.*

Die in der Tabelle verzeichneten Werte bedeuten die grösste Salicylatverdünnung, bei der im 24- bzw. 48stündigen Versuch noch ein Wachstum stattfind.

Bezeichnung des Stammes	Die Menge der Pantothensäure pro 10 ccm Nährboden					
	0		1 γ		10 γ	
	24 St.	48 St.	24 St.	48 St.	24 St.	48 St.
Stamm 3	mol/1.000	mol/1.000	mol/1.000	mol/120	mol/500	mol/120
„ 11	mol/5.000	mol/1.000	mol/200	mol/120	mol/200	mol/100
„ 12	mol/1.200	mol/330	mol/100	mol/100	mol/100	mol/100
„ 15	mol/2.000	mol/330	mol/200	mol/120	mol/120	mol/100

nährboden mindestens eine mol/10 betragende Salicylatkonzentration nötig, um das Wachstum der Proteusstämme zu hemmen. In dieser Konzentration blieb aber die Salicylatwirkung von der Pantothensäure unbeeinflusst.

*Streptococcus haemolyticus*: Die Mitglieder der Gruppe B können in dem aus Caseinhydrolysat hergestellten Nährboden ohne Schwierigkeiten gezüchtet werden, wenn der Nährboden mit entsprechenden akzessorischen Stoffen versetzt wird (s. S. 59). Von dem *Streptococcus haemolyticus* ist bekannt, dass er nur bei Vorhandensein von Pantothensäure wächst. Um die Wirkung dieses Vitamins studieren zu können, wurde seine Menge entsprechend den einzelnen Versuchsserien geändert; der Pantothensäurezusatz betrug

bei den Versuchen 0,005—10  $\gamma$  pro 10 ccm Nährboden. Tabelle 33. enthält diese Ergebnisse.

Tabelle 33.

*Entwicklung des Streptococcus haemolyticus (Gruppe B) im Caseinnährboden bei verschiedenen Salicylat- und Pantothenatkonzentrationen.*

Konz. des Salicylats	Die Menge der Pantothensäure pro 10 ccm Nährboden					
	0	0,005 $\gamma$	0,01 $\gamma$	0,1 $\gamma$	1 $\gamma$	10 $\gamma$
O (Kontrolle)	±	+	++	+++	+++	+++
mol/2.000	±	+	++	+++	+++	+++
mol/1.000	±	+	++	+++	+++	+++
mol/500	±	+	++	+++	+++	+++
mol/250	±	+	++	++	++	++
mol/100	—	—	—	+	+	—
mol/50	—	—	—	—	—	—

Bemerkung: Inoculumgröße:  $10^{-5}$  ccm Bouillonkultur. Versuchsdauer: 24 St.  
Die Kreuze geben den Grad des Wachstums an.

Wie ersichtlich, ist die bakteriostatische Wirkung des Salicylats von der Menge der zusätzlichen Pantothensäure vollkommen unabhängig. In jedem Fall kam das Kokkenwachstum bei der Konzentration mol/50—mol/100 zum Stillstand. Im Falle dieses Erregers konnte also eine für die Salicylatwirkung typische, mit Pantothensäure aufzuhebende Entwicklungshemmung nicht beobachtet werden.

**Colibazillen:** Wie erwähnt, ist im Falle dieses Bakteriums der Nährboden entscheidend für die Versuche. In dem Glucose und Ammoniumsalz enthaltenden Nährboden ist die bakteriostatische Wirkung des Salicylats ausserordentlich stark; das Wachstum wurde, abhängig von den Colistämmen, schon in den Konzentrationen mol/25.000—mol/50.000 vollkommen behindert. Diese Wirkung war spezifisch; die Wirkung von Tausenden von Salicylmolekülen wurde durch 1 Molekül Pantothensäure aufgehoben. Zur Veranschaulichung soll einer der Versuche etwas ausführlicher besprochen werden.

Je 4 ccm der nach *Sahuyn*<sup>320</sup> und seinen Mitarbeitern hergestellten Glucose-Ammoniumsalz-Nährlösung wurden mit verschiedenen Salicylatmengen versetzt und auf diese Weise verschiedene Verdünnungen hergestellt. Den Verdünnungsreihen wurde eine wechselnde Menge von Ca-pantothenat hinzugefügt, dann wurden die Röhrchen nach Ergänzung auf 5 ccm Inhalt mit einigen Tausend Colibazillen beimpft. Der Wachstumsgrad wurde nach 24 Stunden nephelometrisch bestimmt. Aus den Versuchen, die bei dem verschiedensten Salicyl: Pantothenat-Verhältnis durchgeführt wurden, haben wir das Verhältnis ermittelt, bei dem ein Drittel des maximalen Wachstums beobachtet werden konnte. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde in Tabelle 34. die Zahl der Salicylatmoleküle verzeichnet, deren Wirkung bei einer gewissen Salicylatkonzentration von 1 Molekül Pantothensäure aufgehoben wird.

Wurde die Salicylatkonzentration weiter erhöht, als in der Tabelle angegeben, z. B. bis mol/25, so blieb sogar mol/10<sup>4</sup> Pantothensäure — eine ansehnliche Konzentration — unwirksam.

Wir haben schon wiederholt erwähnt, dass die Entwicklung der Colibazillen im Caseinnährboden auch von beträchtlichen Salicylatkonzentrationen (mol/100) nicht gehemmt wird, obschon die bakteriostatische Wirkung in der Glucose-Ammoniumsalz-Nähr-



Tabelle 34.

*Aufhebung der Salicylatwirkung durch Pantothenat bei Versuchen mit Colibazillen auf synthetischen Nährboden.*

Die Salicylatkonzentration (mol)	Die enthemmende minimale Pantothenatkonzentration (mol)	Pantothenatverdünnung
		Salicylatverdünnung
1/500	$1/2 \cdot 10^7$	40.000
1/1.000	$1/2,5 \cdot 10^7$	25.000
1/2.000	$1/4 \cdot 10^7$	20.000
1/4.000	$1/5 \cdot 10^7$	12.000
1/6.000	$1/6 \cdot 10^7$	10.000
1/8.000	$1/6,6 \cdot 10^7$	8.333

lösung sehr stark ist. Aus den bisherigen Ausführungen kann dieser auffallende Unterschied schwerlich erklärt werden. Der Erscheinung liegt kaum die Pantothensäure zugrunde. Obwohl das Casein Spuren von diesem Vitamin enthält, konnte damit die Erscheinung nicht gedeutet werden. Wir trachteten, die Ursache dieser Erscheinung mit Hilfe der nachstehenden Versuche zu finden.

Glucose-Ammoniumsalm-Nährlösung wurde mit mol/100—mol/50.000 Salicylat versetzt. Jeder Konzentrationsserie wurde 1,25 mg des untersuchten Stoffes hinzugefügt, die Röhrchen mit einigen Tausend Colibazillen versetzt, der Inhalt bis 5 ccm aufgefüllt und nach 24 Stunden Züchtung der Grand der Entwicklung festgestellt. Bei diesen Versuchen hatte die durch Filtrierung sterilisierte Lösung des gereinigten Casein nur eine sehr schwache Antisalicylatwirkung. Wurde aber dieselbe Caseinmenge nach stattgefundener Säurehydrolyse in die Röhrchen eingeführt, so konnte das Bakterium selbst von einer Salicylatkonzentration mol/100 nicht gehindert werden. Diese Beobachtung spricht dafür, dass die Erscheinung nicht auf evtl. Verunreinigungen des Caseins sondern auf gewisse Aminosäuren zurückzuführen wäre. Nun versuchten wir, den Antisalicylatstoff aus dem Caseinhydrolysat zu isolieren. Trotz zahlreicher Versuche mit den verschiedensten Verfahren konnten wir das wirksame Prinzip in einer bedeutsamen Konzentration nicht herstellen. Dies gab zu dem Gedanken Anlass, dass die Antisalicylatwirkung nicht durch eine, sondern durch mehrere Aminosäuren bedingt sein dürfte. Wir sind daher später zu der Methode übergegangen, die Röhrchen mit je 1,25 mg der reinen, zum Teil synthetischen, Aminosäuren — einzeln oder kombiniert — zu versetzen. Es hat sich herausgestellt, dass jede Aminosäure eine gewisse kleinere oder grössere Antisalicylatwirkung besitzt. Einzeln verwendet wirkten sie im allgemeinen schwach, wurden sie aber kombiniert hinzugegeben, so kam es zu einer synergistischen Wirkungssteigerung. Gewisse Aminosäuren erwiesen sich als besonders intensiv synergistisch. *In diesem Sinne war das Methionin am stärksten wirksam, wenn es mit je einer Aminosäure kombiniert wurde. Im Falle einer Kombination von zwei Aminosäuren konnte die auffallendste Wirkung dann beobachtet werden, wenn Methionin mit Leucin, Valin oder Lysin kombiniert*

wurde. Ausser diesen war auch die Kombination mit Arginin und Histidin ziemlich wirksam. Merkwürdigerweise war die Wirkung der biologisch wertvollen zyklischen Aminosäuren unbedeutend.

Auf die weiteren Einzelheiten und Ursachen der Aminosäuren-Interferenz können wir hier nicht eingehen, wir kommen darauf bei der Erörterung der Wirkungsweise der Salicylate zurück. Hier sei nur soviel erwähnt, dass ein konzentrierteres Salicylat (cca mol/20) das Wachstum der Colibazillen selbst im Caseinnährboden verhindert. Diese Wirkung konnte aber durch Pantothenensäure nicht aufgehoben werden.

*Bac. proteus Morgan*: Diese Untersuchungen trugen zur Klärung des Wirkungsmechanismus des Salicylats wesentlich bei. Der Morgan-Bacillus ist im allgemeinen anspruchsvoller als der mit ihm nahe verwandte *B. proteus vulgaris*. Er braucht nicht nur Nikotinsäure sondern, ähnlich dem Streptococcus, auch Pantothenensäure und lässt sich ohne diese nicht züchten. Bei unseren Versuchen wurde der *Pelczar-Portersche*<sup>297</sup> Nährboden verwendet, der ausser Ammoniumsalzen und Glucose auch eine geringe Menge eines mit Alkali autoklavierten Proteose-Pepton enthält, wodurch die tadellose Entwicklung der Kultur gesichert ist. Unter entsprechenden Versuchsbedingungen verhält sich die Entwicklung der Morgan-Bazillen innerhalb gewisser Grenzen direkt proportional zur Menge der hinzugefügten Pantothenensäure. Die Wirkung des Salicylats auf diesen Bacillus wurde ähnlich wie bei den Streptokokkenversuchen bei Vorhandensein verschiedener Salicylat- und Pantothenatmengen geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35. zusammengestellt.

Tabelle 35.

*Das Wachstum des Morgan-Bacillus bei verschiedenen Na-Salicylat- und Ca-Pantothenatkonzentrationen.*

Pantothenat-Konzentration	Salicylatkonzentration					
	0	mol/1.000	mol/600	mol/200	mol/100	mol/50
mol/2.10 <sup>6</sup>	100	90	86	65	40	0
mol/2.10 <sup>7</sup>	100	90	88	65	45	0
mol/2.10 <sup>8</sup>	95	85	80	65	40	0
mol/5.10 <sup>3</sup>	73	63	60	51	45	0
mol/10 <sup>9</sup>	50	47	45	40	35	0
mol/2.10 <sup>9</sup>	46	43	42	40	36	0

Die Zahlen geben dem Grad des Wachstums in Prozenten an.

Die Ergebnisse stimmen also mit denen der Streptococcusversuche überein. Die Intensität des Wachstums wird von dem Verhältnis Salicylat: Pantothenat so wenig beeinflusst, dass dieser Faktor vollkommen vernachlässigt werden kann. Mit der Zunahme der Salicylatkonzentration lässt sich eine geringfügige Steigerung der Entwicklungshemmung beobachten, die Hemmung ist aber von der Pantothenatkonzentration unabhängig. Auch aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass hohe Salicylatkonzentrationen die Bakteriumsentwicklung selbst bei Vorhandensein riesiger Pantothenatüber-

schüsse vollkommen verhindert. Ähnlich verhielten sich auch andere Morgan-Stämme, weshalb dieses Verhalten für den Mikroorganismus als typisch angesehen werden kann.

Die Ergebnisse obiger Versuche zusammenfassend lässt sich folgendes feststellen: 1. Mol/50—mol/10 und höhere Salicylatkonzentrationen hemmen das Bakteriumwachstum unabhängig von der Zusammensetzung des Nährbodens, von seinem Gehalt an Pantothen-säure und der Art des Bakteriums. Nur auf diese unspezifische Wirkung des Salicylats kann bei der Lebensmittelkonservierung gerechnet werden. 2. Ausser dieser unspezifischen hat das Salicylat auch eine spezifische Wirkung, die nur bei entsprechenden Versuchsbedingungen und gegenüber gewissen Bakterien zur Geltung kommt. Diese spezifische Wirkung wird durch die Pantothensäure behoben. Die spezifische Wirkung lässt sich im Falle von Bakterien, die nur bei Vorhandensein von exogener Pantothensäure gezüchtet werden können, nicht nachweisen. 3. Die spezifische Wirkung des Salicylats kann im Falle von Coli- und Proteusbazillen nur in sehr einfachen Nährböden nachgewiesen werden, also unter Bedingungen, bei denen die Entwicklung — die Plasmasynthese — dem Fermentsystem des Bakteriums eine sehr grosse Aufgabe auferlegt. Werden diese Nährböden mit Aminosäuren versetzt, so nimmt die spezifische Salicylatwirkung entsprechend der Art der Aminosäure ab, oder sie hört vollkommen auf. Sonach hat die Mischung der entsprechenden Aminosäuren dieselbe Wirkung zur Folge wie die Pantothensäure, nur mit dem Unterschied, dass erheblich geringere Mengen von Pantothensäure hinreichen.

### 3. Ist die Wirkung charakteristisch für das Salicylatmolekül?

Kennzeichnend für die eigenartige bakteriostatische Wirkung des Salicylats ist der Umstand, dass sie von einem in den B<sub>2</sub>-Komplex gehörenden Vitamin, der Pantothensäure, behoben wird. Dies erinnert in vieler Hinsicht an die Eigenschaft der Sulfanilamide, wo aber die Interferenz von einem anderen Vitamin, der p-Aminobenzoesäure, hervorgerufen wird. Beide Verbindungen — Salicylat und Sulfanilamid — sind einfache Benzolderivate. Der Unterschied liegt zum Teil in den Substituenten, zum Teil in ihrer Stellung. Das Salicylat ist ein ortho-Benzolderivat, während das Sulfanilamid und die ähnlich wirkenden schwefelfreien Verbindungen (p-Nitrobenzoesäure, 4,4'-Diaminodibenzil, s. auch Kap. IV) ausnahmslos para-Derivate sind. Nun erheben sich zwei Fragen: Ist die Salicylatwirkung für die Struktur des Moleküls charakteristisch? Gibt es ein einfaches Benzolderivat, das beide Wirkungsarten aufweist?

Zur Entscheidung dieser Fragen wurde die bakteriostatische Wirksamkeit verschiedener Benzolderivate im Caseinnährboden gegen Staphylococcus aureus studiert, wobei darauf geachtet wurde, ob die bakteriostatische Wirkung von der p-Aminobenzoesäure oder der Pantothensäure behoben wird. Die Ergebnisse sind Tabelle 36. veranschaulicht.

Auf Grund dieser und anderer, hier ausführlich nicht zu besprechenden Ergebnisse lässt sich über dieses Problem folgendes sagen:

Tabelle 36.

*Die antagonistische Wirkung (Interferenz) der Pantothersäure  
und p-Aminobenzoessäure auf verschiedene Benzolderivate.*

Nährboden: Caseinhydrolysat. Stamm: Staphylococcus aureus B.  
(Ergebnisse des 24-Stunden-Versuchs.)

Verbindung	Bakteriostatischer Titer. mol konz.	Interferenz	
		Pant.- säure	p-Amino- benzoe- säure
Phenol	1/100	—	—
o-Oxytoluol (o-Kresol)	1/200	—	—
1-Methyl-3-Oxy-4-Isopropylbenzol (Thymol)	1/1.000	—	—
o-Dihydroxybenzol (Brenzkatechin)	1/80.000	—	—
m-Dihydroxybenzol (Resorzin)	1/50	—	—
p-Dihydroxybenzol (Hydrochinon)	1/165.000	—	—
p-Aminophenol	1/90.000	—	—
m-Nitrophenol	1/300	—	—
p-Nitrophenol	1/390	—	—
α-Dinitrophenol	1/1.690	—	—
γ-Dinitrophenol	1/1.600	—	—
Natriumbenzoat	1/25—45	(+)	(+)
Natriumsalizylat	1/1.200	+	—
Natriumazetylsalizylat*	1/1.000	+	—
Salizylsäurephenylester (Salol)	ung. 1/20.000	+	—
Salizylsäureamid	1/100	—	—
Natriumthiosalizylat	1/50	—	—
p-Oxybenzoessäureäthylester	1/250	—	—
p-nitrobenzoesaures Natrium	1/5.000	(+)	+
p-aminobenzolsulfosaures (Sulfanil- säure) Natrium	1/600	—	+
benzolsulfaminsaures Natrium	1/50	—	—
p-Aminobenzolsulfamid	1/15.000	—	+
Sulfamethylthiazol	1/350.000	—	+
4,4'-Diaminodiphenylsulfon	1/123.000	—	+

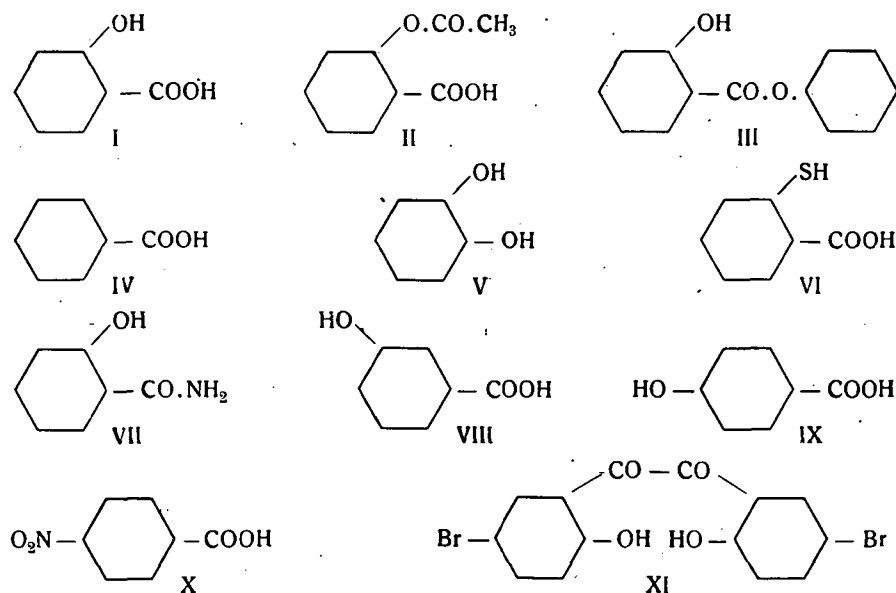
Erklärung:

- + = typische, auch bei sehr starker Verdünnung der Pantothersäure oder p-Aminobenzoessäure sehr deutlich in Erscheinung tretende Interferenz.  
 (+) = ungenaue Interferenzerscheinung (Einzelheiten s. im Text).  
 \* = die sorgfältig neutralisierte Azetylsalizylsäurelösung war nicht im Autoklav, sondern durch Erhitzen auf dem Wasserbad (5 min., 100°) sterilisiert worden.

Die Wirkung des Salicylats und der Sulfanilamide ist auffallend ähnlich, mit dem Unterschied, dass die Wirkung der einen Verbindung von der Pantothersäure, die der anderen von der p-Aminobenzoessäure behoben wird. Die Wirkung des Salicylats (I) ist derart typisch, dass eine ähnliche nur von seinen nächsten Derivaten, der Acetylsalizylsäure (II), und dem Phenylester, dem Salol (III) aufgezeigt wird. Die Wirkung der Benzoessäure (IV), richtiger die des Benzoats, war schon nicht charakteristisch. Im letzteren Fall berei-

tete der Umstand, dass die spezifische Wirkung des Benzoats wegen der schwachen Wirksamkeit der Verbindung kaum untersucht werden konnte, gewisse Schwierigkeiten. Seltsamerweise wurde selbst diese Wirkung unbestimmten Charakters von der p-Aminobenzoessäure aufgehoben. Vom Gesichtspunkte der Salicylatwirkung scheint nicht nur der Stellung der Substituenten eine Bedeutung zuzukommen: die bakteriostatische Wirkung des o-Dioxybenzols (V) und der Thiosalicylsäure (im Salicylsäuremolekül befindet sich ein Schwefelatom an Stelle des Sauerstoffes, (VI) wird von der Pantothenensäure nicht behoben. Auffallend war auch die Wirkungslosigkeit des Salicylsäureamids (VII). Für die Wichtigkeit der ortho-Stellung spricht der Umstand, dass die Salicylsäureisomere — die meta- (VIII) und para-Oxybenzoessäure (IX) — anders wirken. Eigentümlich verhält sich die p-Nitrobenzoessäure (X); die sulfanilamidähnliche Wirksamkeit dieser Verbindung ist bereits bekannt; ihre bakteriostatische Wirksamkeit wird aber gegenüber Staphylokokken in dem 24- oder 48stündigen Versuch von der Pantothenensäure behoben. Das Molekül scheint hinsichtlich Wirkungsmechanismus einen Übergang zwischen Salicylat und Sulfanilamid darzustellen. Es sei noch die interessante Tatsache erwähnt, dass die bakteriostatische Wirkung des kürzlich von *Kuhn, Birkofer* und *Möller*<sup>204</sup> hergestellt 5,5'-Dibromsalicils (XI), die gegen Staphylokokken selbst in der Verdünnung mol/250.000 zur Geltung kommt, weder durch Pantothenensäure noch durch p-Aminobenzoessäure vernichtet werden kann.

Sonach ist die antibiotische Wirkung des Salicylats für das Molekül höchst charakteristisch. Die Wirkung ist der der Sulfanilamide in vieler Hinsicht ähnlich. Der Unterschied besteht im wesentlichen darin, dass die Wirkung nicht von der p-Aminobenzoessäure sondern einem anderen Vitamin, der Pantothenensäure, neutralisiert wird. Die Beziehungen der Struktur zur Wirksamkeit sind aus den Strukturformeln der besprochenen Verbindungen zu ersehen.



#### 4. Wirkungsweise des Salicylat-Ions.

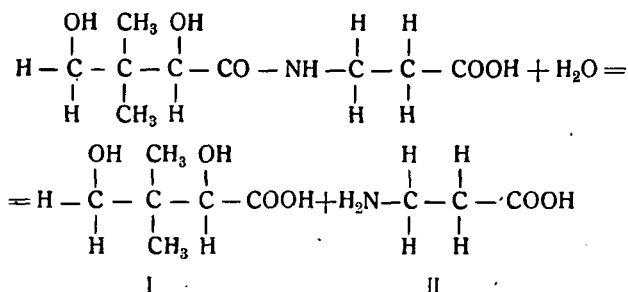
Um Missverständnissen vorzubeugen, sei noch einmal erwähnt, dass unsere obigen Versuche nicht mit freier Salicylsäure, sondern mit ihrer sorgfältig neutralisierten Lösung in einem nahezu neutralen Nährboden ausgeführt wurden; demnach dürfte die Wirkung nicht von der Salicylsäure selbst, sondern ihrem Anion, dem Salicylat-Ion bedingt worden sein. Mithin kommt eine Auslegung des Wirkungsmechanismus, die den Säurecharakter der Verbindung in Betracht zieht, nicht in Frage. Wie schon betont, wurden zweierlei Wirkungen beobachtet: die sich nur bei höheren Konzentrationen geltend machende unspezifische und die spezifische Wirkung. *Wir glauben, dass der unspezifischen Wirkung die vom Salicylat ausgeübte Eiweissdenaturierung zugrunde liegt.* Anson und Mirsky<sup>3</sup> haben nämlich 1934 gefunden, dass das Hämoglobin von 0,1—0,25 mol Salicylat denaturiert wird, die Koagulierung aber nicht zustande kommt: trotz der Denaturierung bleibt das Hämoglobin in Lösung. Der Grad der Eiweissdenaturierung ist um so grösser, je mehr Salicylationen die Lösung enthält. Die Denaturierung sei reversibel und das Hämoglobin gewinne seine ursprünglichen Eigenschaften nach Entfernung des Salicylats durch Dialyse wieder zurück. Best<sup>10</sup> konnte nachweisen, dass das Tabakmosaik-Virus von dem Natrium-salicylat in irreversibler Weise gefällt und das ein Nukleoproteid darstellende Virus von einer 0,46 mol Lösung endgültig denaturiert wird.

*Der von mir entdeckten spezifischen bakteriostatischen Wirkung des Salicylats, die von Pantothersäure in charakteristischer Weise behoben wird, lege ich auf Grund meiner Versuche die Hemmung der Pantothersäuresynthese zugrunde.* Folgende Beobachtungen, Versuche und Argumente sprechen für diese Auffassung.

Der erste und wichtigste Beweis ist die Tatsache, dass *die spezifische bakteriostatische Wirkung des Salicylats nur gegen die Mikroorganismen zur Geltung kommt, die ihren Pantothersäurebedarf in Wege einer Synthese selbst decken.* Im Falle des Streptococcus haemolyticus und des Morganbacillus konnte diese Wirkung nicht nachgewiesen werden; von beiden Mikroorganismen ist bekannt, dass sie nur in pantothersäurehaltigen Nährböden gezüchtet werden können. Auf Grund der bisherigen Ergebnisse kann schon angenommen werden — obwohl der experimentelle Beweis hierfür noch aussteht — dass die Pantothersäure für das Leben ebenso unentbehrlich ist wie z. B. das Vitamin B<sub>1</sub>. Die Zellen, die ohne exogene Pantothersäure entwicklungsfähig sind, stellen dieses Vitamin selbst her; dies gilt für die Pflanzen und auch für die meisten Bakterien. Diese Annahme erscheint um so mehr berechtigt, als das Vitamin in den Kulturen fast aller untersuchten Bakterien nachgewiesen werden konnte. So konnte ich z. B. das Vitamin in den Kulturen von Coli, Proteus, Staphylococcus, Paratyphus A, Paratyphus Breslau und Schottmüller, Typhus und zahlreichen verschiedenen Dysenteriestämmen (Flexner, Shiga, Sonne, Schmitz und New Castle), die in synthetischen oder Caseinhydrolysat-Nährböden wuchsen, nachweisen. Die Menge der Pantothersäure kann entsprechend den einzelnen Stämmen und dem Nährboden sehr wechselnd sein. 24 Stunden alte flüssige Kulturen enthalten ung. 0,04—0,4 γ pro ccm.

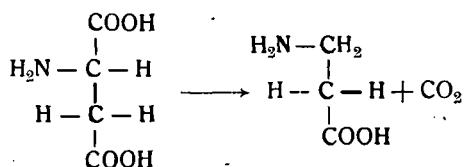
Zahlreiche Versuche beweisen, dass das Salicylat durch Hemmung der Pantothenäuresynthese und nicht auf irgendeine andere Weise wirkt. Es ist ja denkbar, dass das Salicylat, ähnliche dem Sulfanilamid, die Pantothenäure aus ihrem Apoferment verdränge. In diesem Fall müsste aber das Salicylat auch das Wachstum des Streptococcus — proportionell zum Verhältnis des in der Kultur befindlichen Salicylats und Pantothenats — beeinflussen. Dieses war aber bei den Versuchen nicht der Fall.

Chemisch ist die Pantothensäure nach *Williams* und *Major*<sup>384</sup>



das Peptid von  $\alpha,\gamma$ -Dioxy- $\beta$ - $\beta$ -dimethylbuttersäure (I) oder kürzer Dioxyisocaprinsäure und  $\beta$ -Alanin (II). Dies geht daraus hervor, dass die Verbindung unter Aufnahme von 1 Molekül Wasser in die genannten Bausteine aufgespalten wird.

Von den zwei Bausteinen ist das  $\beta$ -Alanin als bioswirksamer Stoff längst bekannt. *Virtanen*<sup>366</sup> hat anlässlich seiner Untersuchungen mit azotifizierenden Bakterien nachgewiesen, dass es aus der Decarboxylierung der Asparaginsäure auf folgender Weise entsteht:



Über die Entstehungsweise des anderen Bausteins, der Dioxy-capronsäure, ist vorläufig wenig bekannt. Nach *Kuhn* und *Wieland*<sup>202</sup> werde sie in Pflanzen aus Formaldehyd und Valin durch Formaldehydkondensation und Oxydation erzeugt.

Die Kupplung der Bausteine — Dioxisocaprönsäure und  $\beta$ -Alanin — die von den entsprechenden Fermentsystemen der Zellen hergestellt werden, erfolgt durch die Vermittlung eines besonderen Fermentes. Der Beweis hierfür wurde von *Wieland* und *Möller*<sup>383</sup> erbracht, da diese Forscher Enzympräparate herstellten, die diese Fähigkeit besaßen.

Es fragt sich nun, welches von den drei Fermentsystemen — das das  $\beta$ -Alanin bzw. die Dioxysocaprönsäure synthetisierende und das die Peptidbindung herstellende — vom Salicylat gehemmt wird. Auf diese Frage wird die Antwort vor allem durch unsere Versuche mit dem Morgan-Bacillus erteilt. Ich habe nämlich festgestellt, entgegen den negativ ausgefallenen Versuchen von *Pelczar* und *Porter*,<sup>297</sup> dass die Pantothen säure zur Entwicklung des Morgan-

Bacillus nicht unerlässlich ist, da er auch bei Vorhandensein der  $\alpha,\gamma$ -Dioxy- $\beta,\beta$ -dimethylbuttersäure, dieses Pantothersäurebausteins, gedeiht (im Versuch wurde das Lacton verwendet). Von dem  $\alpha,\gamma$ -Dioxy- $\beta,\beta$ -dimethylbutyryl-lacton (kurz: Lacton) sind erheblich grössere erforderlich als vom Vitamin. Die Verhältnisse zeigt Tab. 37.

Tabelle 37.

*Beeinflussung des Wachstum des Morgan-Bacillus durch Pantothersäure bzw. ihrer Bausteine.*

Konzentration des akzessorischen Stoffes	Akzessorischer Stoff			
	Pantothenat	Lacton	$\beta$ -Alanin	Lacton + $\beta$ -Alanin
mol/2.10 <sup>3</sup> . . . . .	100	97	0	100
mol/1.10 <sup>4</sup> . . . . .	100	45	0	45
mol/2.10 <sup>5</sup> . . . . .	100	10	0	17
mol/2.10 <sup>6</sup> . . . . .	100	0	0	0
mol/2.10 <sup>7</sup> . . . . .	95	.	.	.
mol/2.10 <sup>8</sup> . . . . .	46	.	.	.

Die Zahlen geben den Grad Wachstums in Prozenten an.

Aehnliche Verhältnisse wurden auch bei den anderen mit dem Morgan-Bacillus angestellten Versuchen gefunden. Im 24stündigen Versuch brauchten wir von Lacton das Zehntausendfache der Vitaminmenge, im 48stündigen aber schnitt das Lacton erheblich günstiger ab: vom Lacton war nur eine 100—1.000-mal stärkere Konzentration nötig als vom Vitamin. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich darin, dass die Bakterien in einen späteren Zeitpunkt schon mehr Gelegenheit zum Vitaminaufbau haben als in dem kurzdauernden Versuch. Die An- oder Abwesenheit des  $\beta$ -Alanins ist vom Gesichtspunkte der Ergebnisse aus belanglos, ein Zeichen dafür, dass das Bakterium seinen Bedarf an diesem Stoff vollkommen allein deckt.

Auf Grund dieser Versuche ist schon klar zu sehen, warum der Morgan-Bacillus seinen Pantothersäurebedarf nicht allein zu decken vermag. *Die Wirkung der Pantothersäure kann durch das Lacton ersetzt werden; dies bedeutet, dass die Zelle nur diese Verbindung nicht zu synthetisieren vermag, während sie den anderen Baustein, das  $\beta$ -Alanin, ohne besondere Schwierigkeiten herstellt.* Überdies hat die Zelle die Fähigkeit, diese Bausteine zu einem Vitamin zu verkuppeln. So wird erklärlich, warum das Salicylat auf den Morgan-Bacillus nicht spezifisch wirkt: wahrscheinlich darum, weil *es die Zelle nicht angreifen kann; der Angriffspunkt des Salicylats ist ceteris paribus das die Dioxysocaprönsäure synthetisierende Fermentsystem.* Für diese Annahme spricht ferner der Umstand, dass die mit Salicylat vergiftete Coli- oder Staphylococcuskultur nicht nur von der Pantothersäure sondern auch von der Dioxysocaprönsäure bzw. ihrem Lacton zur Entwicklung veranlasst werden kann. Somit kann die vom Gesichtspunkt des Wachstums aus fehlende Fermenttätigkeit mit dem Produkt ersetzt werden. Selbst-



rendend ist von dem Lacton eine grössere Menge erforderlich als vom Vitamin. Diese Verhältnisse werden durch einen Versuch mit Colibazillen veranschaulicht (Tab. 38.).

Tabelle 38.

*Das Wachstum des Colibacillus auf dem Mol/400-Natriumsalicylat enthaltenden synthetischen Nährboden\* in Gegenwart von Pantothensäure und ihrer Bausteine.*

Akzessorischer Stoff	Wachstum			
	bei Lacton	bei $\beta$ -Alanin	bei Lacton + $\beta$ -Alanin**	bei Pantothensäure
mol/10 <sup>3</sup>	+++	—	+++	—
mol/5.10 <sup>3</sup>	++	—	—	.
mol/10 <sup>4</sup>	—	—	—	.
mol/10 <sup>7</sup>	***	.	.	+++
mol/3,3.10 <sup>7</sup>	.	.	.	+++
mol/5.10 <sup>7</sup>	.	.	.	—

\* Der Nährboden enthält ausser der Stammnährflüssigkeit auch 0,2 mg Glykokoll in je Kubikzentimeter.

\*\* Verdünnung der Mischung der Lacton- und  $\beta$ -Alaninlösung zu gleichen Teilen.

\*\*\* = nicht untersucht.

Wie ersichtlich, leidet der Colibacillus bei Vorhandensein des Salicylats ebenso unter dem Mangel an Pantothensäure wie der Morgan-Bacillus (s. Tab. 37.). In beiden Fällen fehlt es an der Synthese von Dioxysocaprönsäure. Ähnliche Beobachtungen wie in der vorigen Tabelle machten wir auch in unseren Staphylokokkenversuchen.

Vor kurzem fanden wir, in der Gemeinschaft von *Eöllös*,<sup>170</sup> einen neuen Beweis dafür, dass es bei der spezifischen Salicylatwirkung auf die Hemmung der Dioxysocaprönsäuresynthese ankommt. Als die Pantothensäureproduktion des Dysenteriebacillus studiert wurde, haben wir anlässlich der Untersuchung meiner Sammlung unter zahlreichen Stämmen einige gefunden, die sich nur bei Vorhandensein von exogener Pantothensäure entwickelten. Mit den Einzelheiten dieser Frage befassen wir uns an anderer Stelle, hier möchten wir nur die Beobachtungen mit einem Schmitz-Stamm besprechen. Dieser vor einigen Jahren isolierte Stamm entwickelte sich im Caseinnährboden nur nach Hinzufügung von Pantothensäure oder  $\beta$ -Alanin. Die Daten sind aus Tab. 39. ersichtlich.

Demnach stellt dieser Stamm die Dioxysocaprönsäure selbst her, zur Synthese des  $\beta$ -Alanins aber ist er unfähig. Dass das  $\beta$ -Alanin ähnlich wie die Pantothensäure wirkt, geht aus der Tatsache hervor, dass im Filtrat der bei Vorhandensein von  $\beta$ -Alanin entwickelten Kultur Pantothensäure nachgewiesen werden konnte. Die Menge des erzeugten Vitamins war dem des hinzugefügten  $\beta$ -Alanins proportional. Im Caseinnährboden wurden im Falle einer  $\beta$ -Alanin-Konzentration von mol/20.000 0,227  $\gamma$ , nach mol/400.000  $\beta$ -Alanin 0,102  $\gamma$

Tabelle 39.

*Wachstum eines pantothensäuredefizienten Dysenterie Schmitz-Stammes im Caseinnährboden in der Anwesenheit der Pantothen-säure bzw. ihrer Bausteine.*

Inoculumgröße: ung. 5000 Bazillen.

Konz. der accessorigen Substanz	accessorische Substanz			
	Pantothens.	$\beta$ -Alanin	Lacton	$\beta$ -Alanin+Lacton
mol. $10^{-3}$	+++	+++	—	+++
mol. $10^{-4}$	+++	+++	—	+++
mol. $10^{-5}$	+++	+++	—	+++
mol. $10^{-6}$	+++	+	—	+
mol. $10^{-8}$	++	—	—	—
mol. $10^{-9}$	—	—	—	—

Die Kreuze geben den Grad des Wachstums an.

Pantothensäure gefunden. Wenn also der Schmitz-Stamm das  $\beta$ -Alanin nicht synthetisieren kann, hätte die Entwicklung dieses Stammes — obwohl er Pantothensäure allein nicht erzeugt — vom Salicylat in spezifischer Weise gehemmt werden müssen. Die Richtigkeit dieser Annahme wurde dadurch erwiesen, dass das Wachstum des Stammes im Caseinnährboden, unabhängig von der Menge des hinzugegebenen  $\beta$ -Alanins, vom Salicylat nach 24 Stunden bis zur Verdünnung mol/5.000, nach 48 Stunden bis mol/1.600 gehemmt wurde. Die Spezifität dieser Wirkung kann nicht bezweifelt werden, da die Entwicklungshemmung von der Pantothensäure und vom Lacton gleichweise behoben wurde (s. Tab. 40.).

Tabelle 40.

*Wirkung der Pantothensäure und des entsprechenden Lactons im Falle eines mit Natriumsalicylat vergifteten Schmitz-Stammes.*

Der Caseinnährboden enthielt mol/200 Natriumsalicylat und mol.  $10^{-4}$   $\beta$ -Alanin.

Inoculumgröße: ung. 4000 Bazillen.

Konz. der accessorigen Substanz	accessorische Substanz		
	Pantothens.	Lacton	$\beta$ -Alanin*
mol. $10^{-3}$ .	n. u.	+++	—
mol. $10^{-4}$	n. u.	+	—
mol. $10^{-5}$	+++	—	n. u.
mol. $10^{-7}$	+++	—	n. u.
mol. $10^{-8}$	—	n. u.	n. u.

\* die über die hinzugegebene Menge eingemessene Konzentration.

n. u. = nicht untersucht

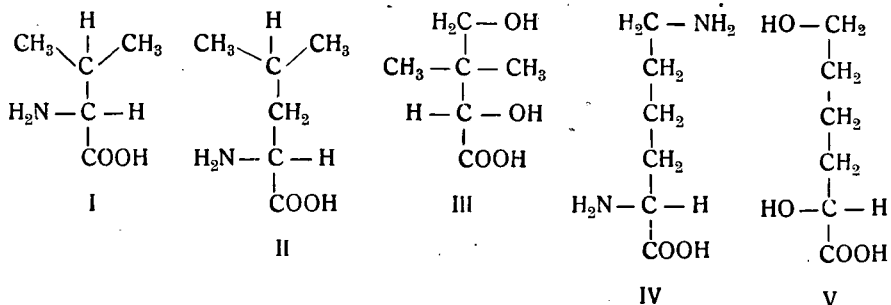
Die Kreuze geben den Grad des Wachstums an.

In Zusammenhang mit der Salicylatwirkung ist noch eine Frage zu klären: warum wird das Wachstum der Coli- und Proteusbazillen

vom Salicylat nicht spezifisch gehemmt, wenn diese Wirkung in einer aminosäurehaltigen Umgebung untersucht wird? In der Glucose-Ammoniumsalznährlösung werden sämtliche zum Plasmaaufbau erforderlichen Aminosäuren von dem Coli- und Proteusbacillus selbst hergestellt, was von der Zelle eine weit reichende Fermenttätigkeit erfordert. Von den Fermentsystemen, die bei der Durchführung dieser Aufgabe den Bakterien zur Verfügung stehen, ist gegenwärtig wenig bekannt. Ebenso wenig sind die Fermente bekannt, die zur Deckung des Pantothen säurebedarfes beitragen. Nach Kuhn und Wieland<sup>202</sup> wird der eine Baustein des Vitamins, die  $\alpha,\gamma$ -Dioxy- $\beta,\beta$ -dimethylbuttersäure aus Valin gewonnen. Auch unsere Beobachtungen sprechen dafür, dass die Pantothen säuresynthese auf dem Wege über Aminosäure erfolge. Sonach ginge der Synthese der Pantothen säure eine Aminosäuresynthese voran, d. i. die im Gemisch Glucose-Ammonsalz wachsenden Colibazillen müssten zunächst die entsprechenden Aminosäuren bzw. ihre Gerüste aufbauen, erst nachher könne es zur Synthese der Pantothen säure kommen. Hierfür spricht, dass bei Vorhandensein von Methionin eine stärkere Salicylatinterferenz besonders durch Valin, Leucin und Lysin hervorgerufen wird, offensichtlich darum, weil in ihrer Anwesenheit die Bedingungen der Pantothen säuresynthese einfacher sind. Das Gerüst des Valin (I) und des Leucin (II) ist dem der  $\alpha,\gamma$ -Dioxy- $\beta,\beta$ -dimethylbuttersäure (III) in vieler Hinsicht ähnlich und es ist wahrscheinlich, dass zum Aufbau der letzteren Verbindung die erwähnten Aminosäuren sehr gut verwendet werden können. Das Lysin war vom vorerwähnten Gesichtspunkt aus ebenfalls sehr wirksam, obwohl sein Gerüst von dem der erwähnten Aminosäuren wesentlich abweicht. Es ist jedoch denkbar, dass das Lysin (IV) nicht in der Pantothen säuresynthese, sondern im Aufbau ihres Isomers, der „Nor-Pantothen säure“, eine Rolle spiele, in deren Molekül der Platz der  $\alpha,\gamma$ -Dioxyisocapro nsäure von der  $\alpha,\epsilon$ -Dioxycapro nsäure (V) eingenommen wird. Letztere Verbindung entsteht leicht aus dem Lysin im Verlauf der häufigen oxydativen Desaminierung, wodurch auch die Entstehung der „Nor-Pantothen säure“ möglich ist. Vorläufig ist experimentell nur so viel bewiesen (Woolley und Hutchings,<sup>394</sup> Subbarow und Rane<sup>353</sup>), dass die Wirkung der „Nor-Pantothen säure“ mit der der natürlichen identisch ist, ihr Vorkommen in der Natur aber wurde bisher durch nichts belegt. Wir vermuten, dass die Bakterien als Abwehr gegen die salicylatbedingte Hemmung ihrer Fermentfunktionen zur Sicherung ihres Stoffwechsels gelegentlich auch „Nor-Pantothen säure“ synthetisieren können. Ansonst sind die Bedingungen der Pantothen säuresynthese im Caseinnährboden viel günstiger als in dem Glucose-Ammonsalzgemisch; dies erhellt aus einem unserer Versuche, wo der Colibacillus in 24 Stunden im ersten Nährboden 0,320  $\gamma$ , im anderen nur 0,043  $\gamma$  Pantothen säure pro ccm Nährboden erzeugte. Es sei bemerkt, dass dieser Unterschied durch die bessere Entwicklung der Bazillen im Caseinnährboden nicht erklärt werden kann, da in der Caseinkultur bloss um 20% mehr Bakterien gefunden wurden als in dem synthetischen Nährboden.

Obige Ausführungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:  
*Die spezifische bakteriostatische Wirkung des Salicylats findet auf dem Wege über die Hemmung der Pantothen säuresynthese statt,*

indem das Fermentsystem, von dem der eine Baustein der Pantothen-säure, die  $\alpha,\gamma$ -Dioxy- $\beta,\beta$ -dimethylbuttersäure, synthetisiert wird, unter der Salicylatwirkung eine Schädigung erleidet. Dieses Ferment-system hat anscheinend enge Beziehungen zum intermediären Stoff-wechsel der Aminosäuren, weshalb die Salicylatwirkung im weiteren Sinne des Begriffes als eine Störung dieses intermediären Stoff-wechsels aufgefasst werden kann.



## 2. Ist das Salicylat ein echtes Chemotherapeuticum ?

Es dürfte belanglos sein, wer das Salicylat zum ersten Male als Antirheumaticum verwendet hat. Soviel steht fest, dass das Mittel seit über fünfzig Jahren gegen Polyarthrits verordnet wird. Einige Lehrbücher erwähnen die Salicylsäure wegen ihrer anti-rheumatischen Wirkung in der Gruppe der Chemotherapeutica. Es ist aber fraglich, ob die Verbindung diesen Namen zu tragen berechtigt ist. Chemotherapeuticum ist ein Arzneimittel, das auf den Erreger bzw. die Ursache einer Krankheit spezifisch wirkt. Im folgenden werden wir prüfen, ob das Salicylat dieser Forderung gerecht wird.

Oben wurde gezeigt, dass das Salicylatmolekül auf einzelne Bakterien spezifisch wirkt. Dennoch ist die Antwort auf obige Frage schwer, da die Aetiologie des akuten Gelenkrheumatismus — obschon seine infektiöse Herkunft kaum bezweifelt werden kann — nicht sicher bekannt ist. Wir sind nun gezwungen, die Frage einer Analyse zu unterziehen, ohne in Bezug auf den Erreger oder die Aetiologie Stellung zu nehmen.

Wir haben gezeigt, dass das Salicylat auf die Bakterien zweierlei Wirkung ausübt: seine unspezifische Wirkung ist unbedeutend, die nur bei höheren Konzentrationen (cca bei mol/10—mol/50) zur Geltung kommt, während seine spezifische Wirkung sich entsprechend dem Milieu und der Bakteriumart ändert. Der unspezifischen Wirkung ist beim Lebenden keine Rechnung zu tragen; mindestens eine Konzentration von 250 mg % wäre im Organismus erforderlich, um diese Wirkung zur Geltung kommen zu lassen. Diese Konzentration wird aber selbst dann nicht erzielt, wenn das Mittel sich am Ort der Erkrankung gewissermassen ansammelt. Mithin kommt für die Chemotherapie nur die spezifische Wirkung des Salicylats in Betracht.

Zweifelsohne erinnert die spezifische Salicylatwirkung in vieler Hinsicht an die des Sulfanilamid. In beiden Fällen ist die Wirkung

kennzeichnend für das Molekül. Von diesem Gesichtspunkt aus ist das Salicylat vielleicht noch mehr spezifisch als das Sulfanilamid. Das Beiwort „spezifisch“ trifft für das Salicylat zu, dennoch ist es nicht bestimmt, ob die Verbindung auf den Erreger des Rheumatismus wirkt. Die spezifische bakteriostatische Wirksamkeit der Verbindung hängt, wie schon des öfteren betont, von der Bakteriumart und dem Milieu ab. Angenommen, dass der akute Gelenkrheumatismus vom Streptococcus hervorgerufen wird, so darf die Tatsache, keineswegs ausser acht gelassen werden, dass der Coccus im kranken Gelenke nie gefunden wurde. Abgesehen davon kommt eine direkte Wirkung des Salicylats auf die Streptokokkeninfektion schon deshalb nicht in Frage, weil dieser Coccus seinen Pantothersäurebedarf auf exogenem Wege beschafft; das Salicylat kann hier keinen Angriffspunkt haben. Nun glaubt man aber heute nicht mehr, dass der akute Gelenkrheumatismus eine Streptokokkeninfektion der Gelenke darstelle; es wird angenommen, dass die Entzündung der Synovialmembran durch ein Toxin des Coccus oder durch die infolge der Infektion entstandene Allergie bedingt sei.

Angenommen, dass das Salicylat — wie es von den meisten Klinikern behauptet wird — gegen die akute Polyarthrits spezifisch wirke, kann die Wirkung durch die auf die Erreger gerichteten antibiotischen Eigenschaften des Präparates doch nicht erklärt werden. Nun bleibt nichts anderes übrig, als anzunehmen, dass die spezifische Wirkung an der kranken Synovialmembran zustande kommt, indem ihr pathologischer Prozess irgendwie in günstigem Sinne beeinflusst wird. Leider sind wir hierdurch wieder auf ein unbekanntes Gebiet geraten, denn über die Unterschiede zwischen dem Intermediärstoffwechsel der kranken und dem der normalen Synovialmembran weiss man wieder nichts. Anscheinend kommt es im Laufe der rheumatischen Infektion auch zu Aenderung des Intermediärstoffwechsels. *Kapp* und *Coburn*<sup>181</sup> fanden im Urin von Rheumatikern einen Koproporphyrinisomer, der bei gesunden nie gefunden wurde. Merkwürdigerweise tritt die Koproporphyrinurie gleichzeitig mit dem rheumatischen Zustand auf, bei der einleitenden Tonsillitis ist sie noch nicht vorhanden. Diese Tatsache sagt noch recht wenig darüber, dass der Intermediärstoffwechsel der kranken Synovialmembran von dem der gesunden abweicht. Wenn wir aber annehmen, dass bei dem Rheumatismus nicht nur entzündliche Gefässveränderungen auftreten sondern auch eine primäre Schädigung der Synovialzellen vorliegt, glauben wir der Wirklichkeit einen Schritt näher gekommen zu sein. *Wir glauben, dass bei der rheumatischen Polyarthrits der Intermediärstoffwechsel der Synovialmembran krankhaft verändert ist und die günstige Wirkung des Salicylats im Wege dieser Vorgänge zur Geltung kommt.* Bei Bakterien äussert sich die spezifische Salicylatwirkung in der Hemmung der Pantothersäuresynthese; dieser Prozess scheint aber mit dem Intermediärstoffwechsel der Aminosäuren eng zusammenzuhängen. Vorläufig wissen wir nicht, auf welche Fermentsysteme das Salicylat spezifisch einwirkt, es scheint aber auf Grund der bisherigen Beobachtungen, dass verschiedene Fermente behindert werden können. Auf Grund der Literaturangaben haben wir versucht, diese Beobachtung mit unserer Theorie in Einklang zu bringen.

*Klein* und *Kamin*<sup>192</sup> haben gefunden, dass die d-aminosäureoxydierende Fähigkeit der gereinigten d-Aminosäureoxydase-Präparate der Rattenleber und -niere von der Benzoesäure selbst in stark verdünnten Lösungen (mol 0,01—0,001) gehemmt wird. Dieser reversible Hemmungseffekt der Benzoesäure hängt auch von der Menge der als Substrat dienenden Aminosäure ab, das Ausmass der Hemmung aber wird vom Verhältnis Aminosäure: Benzoat bestimmt. Ausgehend von dieser Tatsache nehmen die Verfasser an, dass das Benzoat mit dem Ferment einen Komplex bilde und hierdurch die Oxydation der Aminosäure hindere. Das Wesen der Wirkung bestehe darin, dass das Benzoat d-Aminosäure von dem Ferment in einem dem Massenwirkungsgesetz entsprechendem Grade verdränge. Die ortho- und meta-Aminobenzoessäure, Salicylsäure, meta-Hydroxybenzoessäure sind nur  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$  so wirksam wie die Benzoesäure, demnach wirkt in dieser Hinsicht die Benzoesäure energischer als die mit ihr verwandten Verbindungen. Diese Erscheinung ist also weniger spezifisch als die von mir entdeckte Salicylatwirkung. Mit Rücksicht hierauf sind wir der Ansicht, dass es sich nicht um identische Wirkungen handle. In diesem Zusammenhang sei die von *Bernheim*<sup>17, 18</sup> 1940 veröffentlichte interessante und wichtige Beobachtung erwähnt, dass sich der Tuberkelbacillus im Warburgschen Apparat anders benimmt als die Bakterien im allgemeinen: seine Atmung wird von Aminosäuren, Kohlehydraten oder Oxysäuren nicht gesteigert. Fügt man aber der Suspension ganz kleine Salicylatmengen zu, so steigt der Sauerstoffverbrauch bedeutend an, weil die Zellen das Salicylat verbrennen. Dieses Verhalten des Salicylats ist ganz spezifisch; die Oxydation wird durch Benzoesäure schwach, durch andere verwandte Verbindungen, wie z. B. p- und m-Hydroxybenzoessäure, überhaupt nicht erhöht. Die Spezifität dieser Wirkung lässt schon eine Analogie mit der von uns beobachteten Wirkung vermuten. Im Sinne der Fermentkinetik kann die Oxydation des Salicylats nur in der Weise erfolgen, dass das entsprechende Ferment des Tuberkelbacillus, das das Salicylat oxydiert, mit dem Substrat in eine spezifische Bindung tritt, also ein entsprechender Ferment-Salicylat-Komplex entsteht. Vorläufig haben wir noch keine experimentellen Beweise, es hat aber den Anschein, dass dasselbe oder ein ähnliches Ferment auch in anderen Bakterien vorhanden ist, das hier — aus vorläufig unbekannten Gründen — das Salicylat nicht zu oxydieren vermag, wodurch der Komplex unverändert bleibt und das Ferment mit dem entsprechenden im Verlauf der Zelltätigkeit entstandenen Intermediärs substrat sich nicht vereinigen kann, was eine eigentümliche Hemmung des intermediären Zellstoffwechsels zur Folge hat. Kürzlich wurde die Salicylatwirkung von *Euler* und *Ahlström*<sup>90, 91</sup> an verschiedenen Fermentsystemen studiert. Sie haben festgestellt, dass das Salicylat auf die Lactico-Dehydrase, Apozymase und Aethiozymase hemmend wirkt. Sehr interessant ist auch die Beobachtung dieser Verfasser, dass im Blute der mit Salicylat behandelten Ratten die Menge der Brenztraubensäure auf das zweifache der normalen ansteigt. Ferner haben sie gefunden, dass die Haare der mit Salicylat anhaltend behandelten schwarzen Ratten bräunlich verfärbt wird. Demnach wirke das Salicylat auch auf die Melaninbildung; da die Melaninbildung im Rahmen des

Eiweiss-Intermediärstoffwechsels vor sich geht, lässt sich diese Beobachtung im Sinne unserer Auffassung auswerten.

Auf Grund des Gesagten soll unsere Auffassung in Bezug auf die „chemotherapeutische“ Wirkung des Salicylats im folgenden zusammengefasst werden: Das Salicylat kann nicht im Sinne der Ehrlichschen Begriffsbestimmung als ein Chemotherapeuticum angesehen werden, obwohl es auf gewisse Krankheitserreger in kennzeichnender Weise, in vieler Hinsicht ähnlich dem Sulfanilamid, wirkt. Seine Wirkung ist zu schwach, um sich in Organismus geltend machen zu können. Seine spezifische Wirkung kommt selbst in vitro nur gegenüber einem Teil der Mikroorganismen zur Geltung, auf die anderen, wie z. B. auf den Streptococcus, hat das Salicylat keine Wirkung. Seine antirheumatische Wirksamkeit hat mit dem Erreger kaum etwas zu tun, und wir sind der Ansicht, dass seiner Heilwirkung eine Wirkung auf die entzündeten Gewebe, wahrscheinlich die günstige Beeinflussung des krankhaften intermediären Eiweissstoffwechsels der Synovialmembran, zugrunde liegt.

#### IX. Kapitel.

### Über die sogenannten Antivitamine.

Mit der Entdeckung des Wirkungsmechanismus der Sulfanilamide ergaben sich enge Beziehungen zwischen den Problemen der Chemotherapie und des intermediären Bakteriumstoffwechsels. Früher hatte man von der Wirkungsweise der antibakteriellen Arzneimittel nur unklare Kenntnisse; die antibiotischen Eigenschaften wurden mit dem Begriff „Protoplasmagift“ bezeichnet. Es ist schwer zu sagen, was der nähere Sinn dieser Bezeichnung war, so viel steht aber fest, dass man darunter nicht eine spezifische, sondern eine allgemeine, wahrscheinlich auf Denaturierung des ganzen Protoplasmas gerichtete Wirkung verstand. Ausser den Sulfanilamiden und dem Salicylat sind auch andere antibiotisch wirksame Stoffe bekannt, die die Bakterien streng spezifisch schädigen, d. h. auf das Plasma nicht gleichmässig einwirken, sondern nur seine gewissen Herde (Rezeptoren) beeinträchtigen. Obwohl zwischen der Sulfanilamid- und Salicylatwirkung eine gewisse Analogie besteht — da beide Mittel den Ausfall eines für den Intermediärstoffwechsel äusserst wichtigen Ergons bedingen — ist die Art, wie dieser Defekt zustande gebracht wird, wesentlich verschieden. Die durch das Sulfanilamid hervorgerufene Störung besteht in der *Verdrängung* der ihm strukturell nahe stehenden p-Aminobenzoesäure. Das Salicylat dagegen *verhindert die Bildung* der Pantothenensäure. Schliesslich und endlich führen beide Mittel zur Avitaminose der Bakterien, die aber *nicht im Bilde eines Vitaminmangels sondern als Folge einer entgegengesetzten Wirkung auftritt; es handelt sich also nicht um ein Avitaminose, sondern eine Antivitaminose*. Die antibakteriell wirksamen Stoffe, die zu ähnlichen Zuständen Anlass geben, werden heute im allgemeinen Antivitamine genannt. Ausser den Sulfanilamiden und dem Salicylat sind auch andere Antivitamine bekannt.